Ospedale Maggiore di Bologna

Laboratorio di ricerche cliniche e Reparto per malattie infettive d'isolamento

(diretti dal Dott. A. Busacchi, *Primario*)

L'autovaccinoterapia per via orale nelle infezioni vescicali da "coli-bacillo,,

Dott. ETTORE PANCOTTO
Aiuto

Dott. DOMENICO CATTOLI
Aiuto dell'Astanteria

Estratto dal « GIORNALE DI CLINICA MEDICA »
Anno VII - Fasc. 11 - Anno 1926

PARMA
Tipografia già Cooperativa Parmense
1926

Ospedale Maggiore di Bologna
Laboratorio di ricerche cliniche e Reparto per malattie infettive d'isolamento
(diretti dal Dott. A. BUSACCHI, *Primario*)

L'autovaccinoterapia per via orale nelle infezioni vescicali da "coli-bacillo"

Dott. ETTORE PANCOTTO
Aiuto

Dott. DOMENICO CATTOLI
Aiuto dell'Astanteria

Estratto dal « GIORNALE DI CLINICA MEDICA »
Anno VII - Fasc. 11 - Anno 1926

PARMA
Tipografia già Cooperativa Parmense
1926

Nella pratica medica accade spesso di osservare casi di cistite, cosidetta « ribelle » per cui i malati finiscono col passare inutilmente da un ambulatorio all'altro in uno stato di deperimento che talvolta assume un'impronta notevole.

In molti di questi infermi, infatti, l'insediarsi del processo infiammatorio nella vescica è stato così lento e subdolo da assumere fin dall'inizio un decorso cronico, per non dire assolutamente larvato, tale da rendere non solo, in primo tempo, delicatissima la diagnosi differenziale con altri processi febbrili, ma da impedire poi ogni benefico effetto alla terapia che sino ad ora si è usata in tali forme.

Da alcuni dati anamnestici, in questi casi più ardui che mai da raccogliere, risalta il fatto che nella grande maggioranza degli infermi precedettero lievi disturbi dell'intestino, di norma accompagnati da malessere generale, con quella sindrome così comune e di così poco rilievo che è tuttavia spesso l'esponente di una tossi-infezione.

Nella flora batterica intestinale domina il « coli-bacillo » per la virulenza speciale che acquista in certi casi, per la sua peculiarità di dar luogo a setticemie, angiocoliti, ecc. e perchè dall'intestino può passare nell'apparato urinario per i rapporti tra il colon e la pelvi, col favore di stasi intestinali, specie del cieco e del colon ascendente, o più comunemente, per via sanguigna tralasciando d'insistere sulla via dei genitali esterni, per la donna.

La frequenza con cui il « coli-bacillo » attacca i reni e la vescica è ammessa da tutti i trattatisti, da *Bouchard* sino agli urologi più moderni. Anche nell'ultimo Congresso della Società Internazionale di Urologia (Roma 1924), il Relatore *Nogués* affermava « essere l'infezione urinaria dovuta qual siansi le porte d'ingresso, alla penetrazione nelle vie urinarie di germi, di cui il " colibacillo " è il più abituale ».

La comune terapia quale si è sino ad ora praticata, si è dimostrata insufficiente, poichè dopo un attenuarsi dei fenomeni irritativi, molto spesso si hanno delle vere « pousseés » con riaccensione dei disturbi dell'apparato urinario e talvolta con fenomeni generali che fanno pensare ad una sepsi che per quanto lieve, pure dimostra di aver trovato un punto di appoggio nella vescica.

Anche in queste forme morbose è venuto naturale tentare l'applicazione della moderna terapia vaccinica.

Non è il caso di riassumere ora la vastissima letteratura che esiste a tutt'oggi sull'argomento, a cominciare dal lavoro di *Wright* che iniziò nel 1903 la vaccinoterapia su due malati d'infezione colibacillare delle vie urinarie, ottenendone bensì un certo miglioramento, ma non la completa guarigione nè la scomparsa della batteriuria.

Venendo alle conclusioni dei relatori al suaccennato recente Congresso di Urologia fra i cui temi figurava: « la vaccinoterapia nelle affezioni non gonococciche dell'apparato urinario », appare dalla lettura di esse un certo riserbo sui dati ottenuti sino ad oggi, pur non risultando disconosciuta dalla maggioranza dei relatori una certa utilità alla vaccinoterapia. A proposito poi delle infezioni da « colibacillo » d'origine intestinale, essa è ammessa come un serio aiuto ed un efficace completamento delle altre cure: « credo — afferma a questo proposito *Pirondini* — che precisamente nella malattia da « coli » e più che in tutte le altre infezioni urinarie sia indicata la vaccinoterapia ». Tale affermazione è confermata dai buoni risultati ottenuti da *Perrier*, che associa alla vaccinazione la somministrazione di fermenti lattici per combattere i concomitanti disturbi intestinali, dai discreti vantaggi ottenuti da *Lasio*, da *Guisy*, *Janet* e da altri relatori.

La vaccinazione autogena è stata generalmente riconosciuta di maggiore efficacia poichè in questo caso l'effetto è assolutamente specifico e subordinato al microbo patogeno in causa. Quando poi si pensi alla moltitudine di specie, diverse per caratteri morfologici, culturali e biologici, che del genere « colibacillo » si possono isolare dai malati, ne deriverà come per questo germe, più che per gli altri, si debba procedere alla immunoterapia cogli autovaccini.

Classico è a questo proposito il caso di *Thompson* (citato da *Rovsing* e *Wulff*): un malato che era stato trattato invano con uno stock-vaccino colibacillare, guarì prontamente quando fu usato un vaccino autogeno preparato col germe isolato dal soggetto.

Ottenere la maggior somma d'effetto curativo col minimo d'azione tossica è l'ideale di ogni terapia: però anche nella pratica urologica colla somministrazione ipodermica dei vaccini si vede che non è sempre possibile ovviare ad inconvenienti e per le controindicazioni e specialmente per le frequenti reazioni febbrili e locali.

A questi si è già potuto ovviare colla somministrazione per via orale, studiata da prima da *Lumière* e *Chevrotiér* nel tifo, poi da *Besredka* che ne intraprese le prove su più vasta scala. Quest'ultimo nei riguardi del tifo, fu preoccupato per il lungo itinerario percorso dai vaccini, somministrati per via ipodermica, prima del loro arrivo all'intestino, ancor più che per gli inconvenienti d'ordine reattivo succitati; ed avendo gli studi sperimentali a lui dimostrato che l'animale reagisce all'iniezione del virus solo per mezzo del suo apparecchio intestinale (immunità di barriera) fu chiarito:

1) che l'organo che è sede unica dell'infezione è ordinariamente anche il luogo d'elaborazione dell'immunità generale;

2) che in certe malattie a sede intestinale la miglior via per conferire

detta immunità è la via orale, perchè essa sola permette di portare tutto il vaccino a contatto colla cellula « recettiva ».

Posto così il concetto dell'immunità locale *Besredka* stesso ne iniziò la applicazione pratica nella profilassi del tifo colla somministrazione di bacilli di *Eberth* uccisi. Questo campo di ricerche si è andato estendendo tanto che sino ad ora tale via di somministrazione dei vaccini è stata impiegata in diverse malattie.

Dalla concezione di *Besredka*, *Gaehlinger* (come risulta da un suo lavoro sull'infezione intestinale colibacillare dal quale abbiamo preso lo spunto per le nostre ricerche) fu tratto a considerare l'intestino come il principale organo recettivo anche nei confronti del « colibacillo » e a sperare, realizzando quella barriera immunitaria, di agire favorevolmente anche sulle infezioni a distanza e segnatamente sulla infezione urinaria causata dal « colibacillo » stesso.

Con questa mira, in dieci pazienti egli istituì un trattamento a base di un vaccino colibacillare, che somministrò per via orale, previa l'ingestione di una certa dose di acqua di *Chatel-Guyon* collo scopo di provocare l'evacuazione della vescichetta biliare in modo da permettere alla bile defluente di detergere il muco intestinale e sopprimere così la barriera epiteliale rimpiazzando vantaggiosamente le pillole di bile ad azione diretta adottate da *Besredka* nei suoi casi. In otto dei dieci casi *Gaehlinger*, tra gli altri reperti a carico del tubo gastroenterico, aveva notato un'infezione urinaria sostenuta dal costante repertò batteriologico del « colibacillo ». Dal trattamento vaccinico « per os » egli afferma aver ricavato notevoli miglioramenti nei riguardi dei disturbi intestinali e febbrili, aver constatato in tre casi la scomparsa del « colibacillo » dalle urine ed in tutti rischiaramento delle urine e sparizione del pus contemporaneamente al miglioramento nei sintomi soggettivi a carico del sistema urinario.

Dalla lettura di quei risultati fummo tratti a pensare se non si poteva istituire la stessa terapia in una paziente affetta da cistite, ribelle a tutte le cure, nella quale stavamo praticando proprio in quei giorni ricerche di laboratorio che ci avevano permesso di isolare dalla vescica il « colibacillo » e di escludere altri germi quali agenti etiologici della cistite.

I buoni risultati ottenuti in questo primo caso ci invogliarono ad occuparci di molti altri dei quali riferiremo tra poco i risultati.

Scorrendo la più recente letteratura abbiamo notato qualche dato circa il trattamento vaccinico per via orale nella pratica urologica.

Nogués, a proposito delle vie di somministrazione dei vaccini accenna a quella digestiva ritenendola indicata quando l'infezione è legata ad uno stato patologico intestinale; egli ha usato il vaccino enterococcico di *Thiercelin*.

Serrallach per poter ottenere il massimo di effetto ha impiegato la via orale, vincendo le infezioni urinarie.

Oeconomos ha trattato due casi di pielonefrite in gravidanza ed uno di pielonefrite acuta in un prostatico, somministrando quattro sferule al giorno del vaccino anticolibacillare *Lumière*, ottenendone la guarigione.

Infine *Vincent* in dieci casi di pielonefrite in gravidanza ha ottenuto con la vaccinazione « per os » degli effetti favorevoli specie sullo stato generale e sulla temperatura.

Fu nostra prima cura ricercare la presenza del « colibacillo » ed isolarlo poi in cultura pura dalle urine, nelle quali si fosse trovato solo od in associazione con altri germi, dei malati che ci vennero affidati.

Ci servimmo all'uopo di un terreno culturale che opportune ricerche di controllo prima e la lunga pratica poi ci avevano assicurato essere particolarmente elettivo per i germi del gruppo « tifo-coli ». Questo terreno adoperato vantaggiosamente da anni nel laboratorio dell'Ospedale Maggiore per la ricerca dei germi di quel gruppo nel sangue circolante e nei più svariati liquidi patologici, è costituito da brodo semplice con aggiunta di glicocolato di sodio.

Da tempo è noto che la bile e specialmente i comuni terreni culturali aggiunti di sali biliari puri, ai quali è dovuta l'azione principale, valgono come ottimi mezzi di arricchimento per i germi del gruppo « tifo-coli ».

Kajser e *Conradi* prima, poi *Botez*, *Cummius* e *Cumming* ed altri li hanno usati con molto successo facendoli entrare nella pratica corrente.

Il terreno è composto:

di 14 parti di brodo peptonato comune;

di una parte di soluzione di glicocolato di sodio puro (*Kahlbaum*) al 5 °|₀ in acqua distillata;

di una parte di soluzione di glucosio puro al 5 °|₀ pure in acqua distillata: tale miscela, che dopo breve sterilizzazione in autoclave si lascia depositare, previa filtrazione, viene distribuita in Erlenmeyer o grosse provette da batteriologia che vengono sterilizzate a 110° per mezz'ora.

Il comportamento dei germi del gruppo « tifo-coli » in questo mezzo è il seguente:

il « bacillo del tifo ». quelli del « paratifo A e B » ed il « colibacillo » crescono rigogliosamente entro le 24 ore dando luogo: tutti a spiccato intorbidamento omogeneo del mezzo e per di più tutti meno il bacillo di *Eberth*, a sviluppo di gas alla superficie del terreno stesso.

Tutti gli altri germi più comuni, patogeni e saprofitici, qualora vengano ivi seminati non si sviluppano affatto, come da opportune prove è stato possibile osservare ad uno di noi.

Nei casi che furono per noi oggetto di studio, qualora in seguito alla semina dell'urina in esame (10-20 goccie) in più provette contenenti tale mezzo colturale (la semina avveniva direttamente mediante cateterismo vescicale) si notava qualcuno dei fatti suaccennati, pensando si trattasse di un germe del gruppo in questione si passava alla sua identificazione mediante gli opportuni passaggi e, colle colonie isolate, si eseguivano tutte le altre prove culturali e biologiche (non esclusa la prova dell'agglutinazione coi sierodiagnostici) atte al suo preciso riconoscimento.

Per quanto riguarda il « colibacillo », in considerazione delle varietà diverse che di esso esistono, si teneva conto delle specifiche caratteristiche: mobilità, mancata liquefazione della gelatina, produzione di acidi sui terreni *Drigalski-Conradi* ed agar lattosato tornasolato, fermentazione acida e gassosa nel terreno glucosato, produzione d'indolo, coagulazione rapida del latte.

Determinato così ed isolato in cultura pura il « colibacillo », per tutti i casi procedemmo all'allestimento dell'autovaccino in questo modo:

cinque tubi di agar comune a becco di flauto, venivano insemenzati col germe avendo cura di far scorrere il brodo di condensazione su tutta la superficie dell'agar in modo da dar luogo dopo 24 ore alla produzione di una patina uniforme. Questa mediante aggiunta di 2-3 cmc. di soluzione fisiologica sterile per provetta, veniva a formare una emulsione batterica che decantata in provetta sterile era portata a 60° per un'ora. Controllata con opportune semine in agar comune la morte dei germi, l'emulsione ottenuta dai 5 tubi (10-15 cmc. in tutto) veniva ripartita in tre dosi avendosi così per ciascuna dose 25 miliardi di germi, calcolando a circa 15 miliardi il numero dei germi che si sviluppano sulla superficie totale dell'agar solidificato a becco di flauto in una comune provetta da batteriologia.

Prima di passare ad esporre le nostre osservazioni, e per chiarire eventuali dubbi che sorgessero sulla diagnostica batteriologica relativa alle nostre ricerche, è opportuno richiamare i risultati di un recente studio di *Cirillo* sulla batteriologia delle infezioni vescicali. In un certo numero di tali forme morbose egli ha isolato due germi, sinora male identificati, ai quali con *Pane* ha posto rispettivamente il nome di « bacillus acidogenes delle infiammazioni vescicali » e di « bacillus exilis alcaligenes ». Il primo è stato rinvenuto nel 22 °|₀ dei casi studiati, il secondo nel 41 °|₀, mentre il « colibacillo » è stato osservato soltanto nel 4 °|₀ circa (una volta su 24 casi di cistite).

Tralasciando di occuparci del « bac. exilis alcaligenes », che ha pochissima analogia col « colibacillo », ecco in breve quanto *Cirillo* afferma nei riguardi del « bac. acidogenes delle infiammazioni vescicali »: assomigliare questi al « colibacillo « all'esame diretto, distinguersene soltanto per particolarità culturali fra le quali sopratutte quella di non dare, a differenza del « colibacillo », sviluppo di gas nei terreni contenenti glucosio e di non produrre, come quello, la rapida coagulazione del latte. Perciò l'autore conclude essere possibile che si sia potuto per 40 anni confondere tal germe col « colibacillo » del quale in conseguenza di questo fatto, si sarebbe esagerata la importanza nella etiologia delle cistiti. Vedremo tra poco che cosa è risultato in merito dalle nostre osservazioni.

* * *

Abbiamo condotto le ricerche su 15 malati di cistite cronica che avevano subìto a lungo la comune terapia senza ricavarne durevoli o notevoli vantaggi e nei quali per il quadro clinico e per la negatività delle altre ricerche semeiologiche (cistoscopia in ispecie) e biologiche (iniezioni su cavia per la ricerca del bacillo di *Koch*) si poteva sopratutto ritenere quale agente etiologico della cistite il « colibacillo ». Per la favorevole, se non assoluta, specificità del terreno iniziale di arricchimento usato, fu possibile notare subito la presenza di un germe che fu ritenuto del gruppo « tifo-coli » in dieci casi nei quali proseguimmo le ricerche batteriologiche sino all'isolamento del « colibacillo « riconosciuto da tutti i caratteri morfologici e culturali suaccennati;

non escluso quindi lo sviluppo di gas nel terreno iniziale (contenente glucosio) e la rapida coagulazione del latte.

Si può quindi escludere che in questi 10 casi si potesse trattare del « bac. acidogenes ecc. » di *Cirillo* e *Pane*. Non essendoci noto il lavoro di quell'autore, quando iniziammo le nostre ricerche, ci mancò l'occasione di spingere l'indagine a vedere se nei rimanenti casi (cinque) avessimo potuto trovare materia per confermarne i risultati.

A tutti i dieci pazienti, che non avevano mai subìto trattamenti vaccinici di sorta, fu sospesa ogni terapia e dopo qualche tempo fu somministrata per tre mattine consecutive a digiuno, una dose dell'autovaccino facendola precedere a mezz'ora di distanza da due pillole di bile.

Riassumiamo brevemente le singole osservazioni.

Caso I - *C. Maria* anni 26 di Bologna. Cistite da dieci mesi. Di continuo sintomi vescicali accentuati (tenesmo, pollachiuria ecc.); stato generale depresso; lievi rialzi termici.

Urine torbide: sedimento purulento.

In seguito al trattamento vaccinico si ha, dopo pochissimi giorni, un notevole miglioramento nello stato generale; scomparsa della sintomatologia vescicale; apiressia. Le urine si fanno limpide; pochi globuli bianchi nel sedimento; scomparsa la batteriuria.

Tale stato si mantiene da circa sei mesi.

Caso II - *A. Luigi* anni 50 di Bologna. Cistite da anni; prostatico, ritenzionista. Sintomi vescicali imponenti; stato generale depresso. Urine torbide: sedimento purulento.

In seguito alla vaccinoterapia si ha un rapido accentuato miglioramento nello stato generale e nella sintomatologia vescicale. Le urine però si mantengono torbide: esiste la batteriuria. In seguito lo stato generale e locale soggettivamente si mantengono buoni.

Caso III - *P. Pia* anni 65 di Bologna. Cistite da anni. Rialzi termici accentuati. Urine torbide; sedimento purulento.

Col trattamento vaccinico si ottiene subito un discreto miglioramento nello stato generale; scomparsa la febbre. Le urine permangono torbide con pus e germi.

Lo stato generale si mantiene buono per due mesi dopo di chè la malata muore per una malattia intercorrente (broncopolmonite).

Caso IV - Dott *T. Giovanni* anni 68 di Ozzano. Cistite da anni; prostatico ritenzionista.

Dopo la prostatectomia i fatti da ritenzione sparirono, però permane la cistite: febbri elevate; ripercussione sullo stato generale; accentuati i sintomi vescicali. Urine torbide, sedimento purulento.

In seguito al trattamento vaccinico si ha un rapido e spiccato miglioramento nei sintomi vescicali, caduta della febbre, migliora visibilmente lo stato generale.

Le urine si fanno più limpide, scomparsa la batteriuria.

In tale stato si mantiene per 3-4 mesi. Per il ripresentarsi di qualche lieve sintomo soggettivo a carico della vescica e di urine torbide con sedimento purulento, il T., chiede insistentemente venga ripetuta la ricerca e la terapia. In seguito a nuovo trattamento si nota lo stesso miglioramento che perdura da tre mesi.

Caso V e VI - Barone *J. Pietro* di anni 60 e *M. Mario* di anni 62 di Bologna. Cistite da anni: prostatici, ritenzionisti. Sintomi vescicali imponenti, rialzi termici. Urine torbide; pus nel sedimento. Nessun vantaggio si ottiene dal trattamento vaccinico.

Caso VII - *A. Giuseppe* anni 33 di Bologna. Cistite da anni. Sintomatologia vescicale accentuata; stato generale molto depresso. Urine torbide: pus nel sedimento.

In seguito alla terapia vaccinica si ha un notevole e rapido miglioramento nello stato generale e nei sintomi vescicali. Le urine si fanno limpide; scomparsa la batteriuria. Tale stato si mantiene per tre mesi circa. Per il ripresentarsi di leggeri sintomi soggettivi vescicali l'A. chiede venga ripetuto il trattamento. Isolato di nuovo il « colibacillo », si ripete la somministrazione del vaccino ottenendone subito la scomparsa dei disturbi soggettivi ed il rischiararsi delle urine, nonchè la scomparsa della batteriuria. In questo stato si mantiene da tre mesi.

Caso VIII - *C. Laura* anni 30 di Bologna. Cistite da otto mesi. Stato generale depresso con sintomi vescicali accentuati e lievi rialzi termici. Urine torbide con sedimento purulento.

Immediato e notevole miglioramento in seguito al trattamento vaccinico: scomparsa la febbre ed i sintomi vescicali; migliorato lo stato generale.

Dopo circa due mesi, in seguito al ripresentarsi di leggeri sintomi vescicali soggettivi (che la fanno permanere in uno stato che essa paragona ai brevissimi periodi di massimo miglioramento durante le precedenti cure fisiche e medicamentose) viene richiesta la ripetizione del trattamento vaccinico. Da urine torbide viene isolato il « colibacillo » e, preparato il vaccino, viene ripetuta la somministrazione ottenendosene un immediato notevole miglioramento nei sintomi e nei caratteri dell'urina; non però la scomparsa della batteriuria.

Caso IX e X - *C. Pietro* anni 60 e *T. Angelo* anni 58 di Bologna. Cistite da anni; prostatici, ritenzionisti. Sintomi vescicali imponenti, rialzi termici, stato generale depresso. Urine torbide, pus.

Col trattamento vaccinico si ha un miglioramento rapido e discreto nei sintomi vescicali; scomparsa la febbre, migliorato lo stato generale. Le urine si fanno più chiare ma permane la batteriuria. Dopo qualche tempo si ripresentano sintomi vescicali, però in modo più lieve.

I casi trattati sono troppo pochi perchè se ne possano trarre delle conclusioni di un qualche valore.

Da una obbiettiva disamina dei brevi protocolli è però possibile affermare come in seguito all'autovaccinoterapia « per os » nelle cistiti cosidette ribelli, da « colibacillo » si possano sopratutto ottenere delle favorevoli modificazioni nello stato generale, nella sintomatologia soggettiva locale e nella temperatura.

Tale terapia si è dimostrata più efficace nelle forme non complicate o sostenute da prostatiti, restringimenti ecc., come è avvenuto nella donna in cui la diretta dipendenza etiologica dallo stato intestinale era più evidente.

La richiesta di un secondo trattamento vaccinico, come è accaduto per più di un caso, al ripetersi di sintomi soggettivi anche leggieri sta a dimostrare la favorevole impressione lasciata dal primo successo su malati di solito increduli e rassegnati dinanzi agli scarsi vantaggi delle usuali e ripetute cure medicamentose.

Concludendo, è tuttavia permesso di confermare l'ottimismo testè delineatosi circa il trattamento vaccinico per via orale (in ispecial modo autogeno), di queste forme e di far risaltare inoltre l'innocuità presentata da tale via di somministrazione che appare in esse la più consona colle ultime vedute sull'immunità locale.

La metodica da noi adoperata per l'isolamento del germe e per la preparazione del vaccino si è dimostrata facile, semplice e sicura.

Bologna, 31 dicembre 1925.

Ringraziamo l'urologo prof. A. Perrucci che cortesemente ci ha fornito il materiale di studio.

BIBLIOGRAFIA

GAEHLINGER - Paris Médical N. 19, pag. 428, 1925.
CIRILLO - Journal d'urologie pag. 302, 1924.
Rendiconti del II Congresso Soc. Intern. Urol. 1924, ed. Pozzi, Roma.
MARION - Tra.té d'urologie. Masson ed. 1921, Paris.
MACÉ - Traité pratique de Bacteriologie. Baillière, Paris.
LUSTIG - Le malattie dell'uomo e degli animali. Vallardi 1925, Milano.